

## GHIDURI DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT PENTRU PACIENȚII PEDIATRICI CU INFECTIE CRONICĂ CU VIRUS HEPATITIC C

**1. SCOP:** asigurarea unui diagnostic corect și precoce, unui tratament corect și a unei monitorizări optime a pacientului pediatric cu Hepatita cronică VHC, în condițiile țării noastre

### **2. DOMENIU DE APLICARE. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ**

Spitalizare continuă sau de zi – secții / compartimente de gastroenterologie pediatrică / medici specialiști/primari în gastroenterologie pediatrică sau pediatrie

- Ambulator pediatrie /medici de familie

### **3. DEFINITII TERMENI UTILIZATI IN PROTOCOL**

- Hepatita cronică cu virus hepatitic C reprezintă afectare hepatică fără ameliorare biochimică, serologică sau histologică timp de minim 6 luni determinată de infecția cu virusul hepatitic C
- Diagnosticul infecției VHC acute și cronice se bazează pe detectarea ARN-VHC prin rtPCR cu limită inferioară de detectare  $\leq 15$  UI/ml).[1]

### **4. ABREVIERI**

Abreviere	Semnificatie
UI	Unitati internationale
VHB	Virus hepatitic B
VHC	Virus hepatitic C
VHD	Virus hepatitic D
CHC	Carcinom hepatocelular
CNAS	Casa Nationala de Asigurari de Sanatate
OMS	Organizatia Mondiala a Sanatatii
FDA	Food and Drug Administration
ANA	Anticorpi antinucleari
ASMA	Anticorpi antifibra musculara metede
LKM1	Anticorpi antimicrozomi hepatici si renali
pANCA	Anticorpi anti-citoplasma neutrofilului cu fluorescență perinucleară
Ac	Anticorpi
Ag	Antigen
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ALT	alaninaminotransferaza
AST	Aspartat aminotransferaza
LDH	Lactidehidrogenaza
AP	Activitate protrombinica
PT	Timp de protrombina
INR	International Normalized Ratio
RT PCR	Real time-polymerase chain reaction
VSH	Viteza de sedimentare a sangelui
SVR	Răspuns virusologic susținut
HIV	Virusul imunodeficienței umane
IFN	Interferon
PegIFN	Interferon Pegylat
PMN	polimorfonucleare

### **5. IMPORTANTA PROBLEMEI**

Infecția cu VHC apare la persoane de orice vârstă, dar cea mai înaltă prevalență se observă la adulții tineri. Hepatita cu VHC afectează, conform datelor OMS din 2020, aproximativ 71 milioane

persoane în toată lumea prevalența globală estimată fiind de 2,2%. Nu exista date pediatrice referitoare la prevalența mondială. [2]

Rata globală de viremie pozitivă la pacienții depistați cu Ac anti VHC este de 67%

În timpul copilăriei și adolescenței hepatita cronică C evoluează fără complicații importante, dar 1-4% din purtătorii cronici dezvoltă ciroză înainte de maturitate, dar pe durata vieții 27% din pacienții infectați cu VHC vor dezvolta ciroză și 25% carcinom hepatocelular. [3][4]

Tratamentele antivirale pentru pacienții infectați cu VHC au evoluat substanțial după introducerea medicamentelor antivirale cu acțiune directă Interferon-free, ceea ce a dus la simplificarea terapiei și creșterea ratelor de răspuns pentru infecția cu VHC la adult. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Food and Drug Administration (FDA) au autorizat minim 10 scheme terapeutice pentru tratamentul adulților cu hepatita cronică VHC cu rate mari de răspuns la finalul tratamentului de 8-12 săptămâni și de răspuns susținut. Pentru practica pediatrică sunt aprobate pentru terapia hepatitei VHC în SUA și Europa, inclusiv în România, interferonul alfa 2a sau interferonul alfa 2b (IFN), interferonul pegilat (PEG IFN), ribavirina și combinația cu doză fixă de ledipasvir/sofosbuvir. [5]

## **6. EPIDEMIOLOGIE**

Din lipsa datelor naționale estimările regionale pentru infecția cu VHC variază de la <1,0% pentru țările din nordul Europei la > 2,9% pentru cele din Africa de Nord. Cea mai scăzută prevalență (0,01% - 0,1%) a fost raportată în Marea Britanie și țările Scandinave și cea mai mare prevalență (15-20%) a fost raportată din Egipt. [2]

Un studiu bazat pe revizuirea literaturii publicate despre epidemiologia VHC la nivel mondial arată că prevalența pediatrică a anti-VHC a fost estimată la 11 milioane copii din care 6 milioane au viremie crescută. [5][6] Prevalența infecției cu VHC la copil este redusă la 0,1-0,4% în Europa de Vest față de populația generală unde prevalența este 1%. La copiii sub 12 ani rata prevalenței este 0,2%, iar la cei peste 12 ani prevalența este 0,4%. [3] Un alt studiu estimează o seroprevalență a anticorpilor anti-VHC pozitivi la 13,2 milioane de copii cu vârste cuprinse între 1 și 15 ani la nivel mondial. Prevalența VHC este mai mare la copiii cu afecțiuni neoplazice, hemodializați, cei cu antecedente de intervenții chirurgicale.

În prezent transmiterea verticală materno-fetală este principala cale de dobândire a VHC în copilărie, dar în țările cu condiții socio-economice precare transmiterea orizontală a VHC la adolescenți prin consumul de droguri injectabile, practici tradiționale (tatuaje, circumcizie) este posibilă. [5][7]

Genotipul 1 al VHC este cel mai răspândit la nivel mondial (49,1%), urmat de genotipul 3 (17,9%), genotipul 4 (16,8%) și genotipul 2 (11,0%). Genotipurile 5 și 6 sunt responsabile de mai puțin de 5% din infecții. Deși infecțiile cu genotipurile VHC 1 și 3 sunt cele mai răspândite la nivel global (67,0% împreună), celelalte genotipuri sunt mai frecvent întâlnite în țările cu venituri mici, reprezentând global o proporție semnificativă de cazuri. [4]

## **7. ISTORIA NATURALA**

Copiii care au fost diagnosticați la naștere cu infecție VHC materno-fetală elimină VHC în proporție de 20% până la vârsta de 4 ani, ceilalți 80% dezvoltă o infecție cronică care persistă până la vârsta adultă. [5]

La copil infecția cronică cu VHC este de obicei asimptomatică, la 10% dintre copii a fost raportată hepatomegalia ușoară. Biochimic se depistă sindrom citolitic cu creșteri persistente ALT la 50% din copii. [8] Manifestările extrahepatice, potențial severe la adulți sunt rare la copii cu excepția hipotiroidismului subclinic la 11% și a tiroiditei autoimune la 5,6%. [5][9]

Datele de histopatologie în hepatita cronică VHC la copil sunt puține, se descriu anomalii variind de la normal la modificări specifice cirozei hepatice. Studiile arată, însă, că fibroza hepatică avansează încet depinzând de cu vârsta pacientului, durata infecției și severitatea necroinflamatiei. [5][10]

Fibroza de punte și inflamația severă au fost descrise la aproximativ 15% din pacienți. Carcinomul hepatocelular este excepțional, în lume au fost descrise doar 3 cazuri [11]

Afectiunile maligne, hematologice cu hemocromatoza,coinfecțiile virale (HIV, VHB), obezitatea și consumul de alcool accelerează dezvoltarea fibrozei.

## 8. STABILIREA DIAGNOSTICULUI

### Anamneza

- Antecedente personale : interventii chirurgicale/stomatologice, transfuzii, dializa, transplant, tratamente injectabile cu masuri de sterilizare incerte, expunere posibila la infectie VHC (contact cu produse potential infectante la nivelul ochilor, cavitatii bucale, organe genitale), tatuaje, piercing
- Antecedente heredocolaterale: mama infectata cu VHC, tipul nasterii
- data debutului/depistarii/diagnosticului
- afectiuni asociate
- tratamente anterioare si curente: durata, tip medicatie, raspuns terapeutic, efecte adverse

**Simptome/semne:** sugestive pentru afectare hepatica (icter, urini hiperchrome, astenie, dispepsie, fenomene extrahepatice: poliartrita, afectare renala, eruptii, nevrita

**Examenul obiectiv** complet, cu determinare: greutatea, înălțimea, IMC, stadiul pubertar, dimensiuni ficat, splina, semne de decompensare hepatica (stelute vasculare, circulatie colaterala, ascita, sangerare din varice esofagiene, encefalopatie)

**Investigațiile paraclinice** – se efectuează teste pentru diagnosticul pozitiv și diferențial

- hemograma, teste biochimice care demonstreaza afectarea hepatica: transaminase (AST, ALT, LDH), bilirubina cu fractiuni, teste care evalueaza severitatea disfunctiei hepatice: teste de coagulare (PT, AP, INR), albumina serica
- teste serologice specifice infectiei VHC: Ac anti VHC, ARN – VHC si genotipare VHC. Ac anti VHC pot fi folositi ca test de screening dupa varsta de 18 luni. Tehnica cea mai folosita, considerata “gold standard” este analiza ARN-ului VHC extras din plasmă realizat prin polymerase chain reaction (rtPCR). Folosind tehnicile de PCR o valoare pozitiva defineste infectia actuala cu VHC. Datorită fluctuațiilor viremiei în cursul bolii hepatice sunt necesare minim 2 determinări succesive ale viremiei în decurs de 1 an. [12]
- La adulti genotiparea VHC, pentru depistarea genotipului 1 (1a sau 1b) este necesara inaintea initierii terapiei pentru alegerea schemei terapeutice, dar in pediatrie acest lucru nu este sustinut. Testele de rezistenta ale VHC la diversele subrante terapeutice nu sunt recomandate nici la pacientii adulti[1]
- Testarea receptorilor IL28B poate fi luată în considerare la copiii cu genotipul 1 înainte de a începe terapia, variantele acestori receptori IL28B fiind utile pentru prezicerea răspunsului la PEG-IFN. [12]
- Teste pentru excluderea/coexistenta altor afectiuni hepatice: autoanticorpi (Ac AN, ASMA, LKM1, pANCA), ceruloplasmina, Ag HBs, lipide, colesterol, trigliceride, cuprurie, VSH, electroforeza proteinelor serice, imunograma,
- Teste pentru depistarea comorbiditatilor sau decompensatii bolii hepatice: creatinina serica (la pacientii cu insuficienta renala este necesara si rata de filtrare glomerulara), endoscopie digestiva superioara, alfa fetoproteina (la nivel seric al alfa fetoproteinei > 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM de abdomen cu substanta de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului )
- Ecografie abdominala: evidentiaza dimensiunile ficatului/splinei, modificarile de structura, fluxul si dimensiunile vaselor sanguine din sistemul porto-splenic, prezenta ascitei

- Evaluarea fibrozei hepatice prin tehnici non-invazive: Fibroscan, Fibrotest, Fibromax in situatii specifice (status de imunotoleranta pentru a demonstra afectarea hepatica)
- Biopsie hepatica si examen histopatologic in situatii specifice

### **9. STABILIREA FAZEI EVOLUTIVE A INFECTIEI**

- dacă Ac anti VHC si ARN VHC sunt pozitivi: infectie acuta sau cronica VHC în funcție de contextul clinic.
- dacă Ac anti VHC sunt pozitivi și ARN-VHC este negativ: vindecarea infectiei VHC sau hepatita acuta VHC in perioada de viremie la nivel scăzut.
- dacă Ac anti VHC sunt negativi si ARN VHC este pozitiv:
  - hepatita acuta VHC in stadiul foarte precoce (ARN-VHC este prezent in plasma la 1-2 saptamani de la infectie, inaintea pozitivarii Ac anti VHC la 8-12 saptamani)
  - infecția cronică VHC la pacient imunocompromis
  - fals pozitiv[12]

## **10. TRATAMENT**

### **TRATAMENT PROFILACTIC**

**Screening-ul** universal. Prezenta Ac anti VHC la testare serologica suspicioneaza infectia cu VHC, este necesara determinarea ARN-VHC.

La femeia gravida în timpul sarcinii (luna 2 și luna 7 de sarcină) este intens recomandat pentru reducerea riscului de infecție neonatală.

La sugarul născut de mama infectata cu VHC determinarea anticorpilor anti-VHC se face la varsta de 18 luni, când anticorpii materni transferati transplacentar au dispărut. Determinarea ARN VHC poate fi efectuat de la varsta de 2 luni pentru infirmarea infectiei si reducerea nivelului de anxietate al parintilor. Sugarii cu ARN VHC detectabil trebuie periodic monitorizati deoarece clearance-ul viral spontan este posibil, în special în infecțiile cu genotipul 3, daca ARN-VHC este pozitiv la 3 ani vor fi considerati infectati cronic. [12][13]

Nu este necesara testarea de screening a membrilor familiei sau contactilor din colectivitati a unui pacient cu VHC.. In situatia suspiciunii transmiterii materno-fetale, fratii proveniti din aceeasi mama ai unui copil testat VHC pozitiv, vor fi testati pentru infectia cu VHC.[12] [13]

**Alăptarea** nu contribuie semnificativ la transmiterea VHC de la mamele infectate la sugari. Contraindicațiile alaptării sunt prezenta ragadelor sangerande mamelonare. [14]

### **TRATAMENT ANTIVIRAL**

Necesitatea tratamentului trebuie evaluată periodic pentru a initia terapia la depistarea afectarii hepatice. Anual se efectueaza hemograma, enzime hepatice, bilirubina, albumina serica, teste de coagulare si viremie. Ecografia hepatica pentru depistarea CHC este necesara. [5][15]

Scopul terapiei antivirala la copii este de a vindeca infecția cu VHC, de a preveni progresia bolii hepatice și complicațiile sale.

#### **Criterii de includere în tratament cu Interferon si Ribavirina:**

- Varsta  $\geq 3$  ani,  $<12$  ani
- Biochimic: nivelul seric al ALT nu este criteriu de includere in tratament
- Virusologic: ARN-VHC detectabil.
- Demonstarrea afectarii hepatice
  - tehnici noninvazive (incomplet validate in pediatrie): FibroMax, FibroTest cu  $A \geq 1$ ,  $F \geq 1$  și / sau  $S \geq 1$  sau Fibroscan  $> F1$
  - Puncție biopsie hepatică cu activitate necroinflamatorie minin A1 si fibroza minin F1

Se exclud de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice sau psihice
- Diabet zaharat decompensat
- Boli autoimune

- Insuficiența cardiacă severă necontrolată
- Afecțiuni respiratorii severe necontrolate
- Modificări hematologice (Hb < 11g/dl, Număr de leucocite < 5.000 /mm<sup>3</sup>, Număr de PMN < 1.500 /mm<sup>3</sup>, Număr de trombocite < 100000/mm<sup>3</sup>)
- Afecțiuni tiroidiene
- Alergie la interferon

#### **Schema de tratament**

- Interferon pegylat  $\alpha 2b$  1,5 $\mu$ g/kgc/săptămână + Ribavirină 15 mg/kg/zi, (maxim 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg; 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg)

#### **Răspunsul inițial la terapie se apreciază:**

- biochimic: ALT normal.
- virusologic: scăderea ARN-VHC cu  $\geq 2 \log_{10}$  sau sub limita de detecție la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni. ARN-VHC se determină la începutul terapiei; la 4 săptămâni, 12 săptămâni de terapie dacă ARN-VHC a fost detectabil la 4 săptămâni, la 24 săptămâni de terapie dacă nu s-a obținut negativarea dar s-a obținut scăderea  $\geq 2 \log_{10}$  a ARN – VHC după 12 săptămâni de terapie, la terminarea terapiei (48 săptămâni de terapie din momentul negativării ARN- VHC); la 24 săptămâni de la terminarea terapiei.

#### **Definiții ale răspunsului la tratament**

- **RVR (Răspuns Viral Rapid):** negativarea ( $\leq 15$ UI/ml) ARN – VHC după 4 săptămâni de terapie
- **EVR (Early Virologic Response/Răspuns Viral Precoce):** negativarea ( $\leq 15$ UI/ml) sau scăderea  $\geq 2 \log_{10}$  a ARN – VHC după 12 săptămâni de terapie
- **Non Response (Lipsa de răspuns):** scăderea ARN – VHC cu < 2  $\log_{10}$  la 12 săptămâni de tratament
- **Slow Response (Răspuns Lent):** negativarea ARN – VHC ( $\leq 15$ UI/ml) la 24 de săptămâni de tratament
- **EOT (End of Treatment Response/Răspuns Viral la Sfârșitul Tratamentului):** ARN – VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului.
- **SVR (Sustained Virologic Response/Răspuns Viral Susținut):** ARN – VHC nedetectabil ( $\leq 15$ UI/ml) la 24 săptămâni după terminarea terapiei
- **Breakthrough (reactivare):** ARN – VHC detectabil în cursul tratamentului, după obținerea EVR
- **Relapse (Recădere):** pozitivarea ARN –VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului

#### **Durata tratamentului**

- 24 de săptămâni pentru genotipul 2-3
- 24,48 de săptămâni pentru genotipurile 1-4 după cum urmează:
- Dacă ARN-VHC inițial este < 600.000 UI/ml și se obține RVR (ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni), se efectuează 24 de săptămâni de tratament.
- Dacă la 12 săptămâni de la începerea terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.
- Dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este detectabil dar a scăzut cu  $\geq 2 \log$  față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC.
  - Dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se oprește.
  - Dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.

#### **Criteria de includere in tratament cu antivirale cu actiune directa (interferon free) [5][16]**

- Varsta  $\geq 12$  ani
- Greutate  $\geq 35$  kg
- Pacienții cu hepatită cronică cu VHC cu fibroză F0-F3 sau cu ciroză compensată (Child A),
- naivi sau experimentati la tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon și Ribavirina

- Biochimic: nivelul seric al ALT nu este criteriu de includere in tratament
- Virusologic: ARN-VHC detectabil (ARN VHC  $\geq 15$ UI/ml)
- Genotiparea – va fi efectuata la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B
- Evaluarea fibrozei hepatice
  - prin Fibroscan sau Fibromax sau puncție biopsie hepatică (se pot folosi si rezultate cu vechime maxima 2 ani). Gradul de fibroza trebuie cunoscut pentru a determina perioada de urmarire a pacientului si durata tratamentului antiviral.
  - Puncția biopsie hepatică nu este indicată de rutina la copil, ci trebuie efectuată în funcție de particularitatea cazului

#### **Combinatia (Ledipasvir 90 mg + Sofosbuvir 400mg) – Harvoni 1cp/zi [5][16]**

##### **Durata tratamentului**

- **8 săptămâni** pentru pacienții cu fibroză F0-F3 naivi la interferon, fara complicatii si comorbiditati, genotip 1B
- **12 săptămâni** pentru:
  - pacienții cu fibroză F0-F3 experimentați la interferon, pacienții cu ciroză hepatică compensată scor Child-Pugh A naivi sau experimentați la interferon, genotip 1B
  - pacienții cu genotip 1A, 4, 5 sau 6, cu F0-F3 sau ciroza hepatica compensata F4 grad de fibroză, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon
  - pacienții infectați VHC genotip 1A, 1B, 4, 5 sau 6, posttransplant hepatic,

#### **Combinatia (Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg) Maviret 3 cp/zi oral o dată pe zi [17]**

##### **Durata tratamentului**

- **8 săptămâni** pentru:
  - pacienții cu fibroză F0-F3 sau pacienții cu ciroză hepatică F4, compensată scor Child-Pugh A naivi naivi la interferon, indiferent de genotip
  - pacienții cu fibroză F0-F3 cu esec la terapia cu interferon asociat cu ribavirina +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină, genotip 1, 2, 4-6
- **12 săptămâni** pentru:
  - pacienții cu ciroză hepatică F4, compensată scor Child-Pugh A. cu esec la interferon asociat cu ribavirina +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină, genotip 1, 2, 4-6
- **16 saptamani** pentru
  - pacienții cu genotip 3, indiferent de gradul de fibroză (F0-F4), cu esec la terapia cu interferon asociat cu ribavirina +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină,
- **Contraindicații ale terapii interferon free**
  - **Ciroza decompensată** (ascita, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonita bacteriana spontana, sindrom hepato-renal) actuala/în antecedente, scor Child-Pugh >6 puncte
  - **Afecțiuni maligne hepatice extrahepatice** care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ sau cu durata de supraviețuire <1 an
  - **Pacienții cu insuficiență renală cronică** (rata de filtrare glomerulară <30 ml/min la 1,73 m<sup>2</sup>, creatinina mai mare de 2mg/dL), aflatii in dializa (pentru combinatia Ledipasvir + Sofosbuvir)
  - **Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză** (pentru combinatia Glecaprevir + Pibrentasvir)

##### **Criterii de evaluare a rezultatului terapiei si monitorizare**

- Raspuns biochimic: normalizarea tranaminazelor la finalul terapiei
- Răspuns virusologic susținut (RVS-12): ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- Eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.



- o La pacienții cu ciroză compensată Child A se recomandă determinarea ALT, AST, albumina, INR, alfa-fetoproteina serică, evaluarea ecografică hepatică la 6 luni, pentru aprecierea riscului de decompensare și supravegherea hepatocarcinomului. Se recomandă efectuarea endoscopiei digestive superioare la momentul inițial și apoi la fiecare 3 ani în cazul eșecului terapeutic pentru aprecierea riscului de hemoragie digestivă.

## **11. SITUAȚII PARTICULARE [15][16]**

### **COINFECTIE SAU INFECTIE OCULTĂ VHB-VHC**

- Pacienții cu coinfectie VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, și cu criterii îndeplinite pentru terapia VHB (conform protocol CNAS/MS) vor începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare,
- Dacă AgHBs este pozitiv dar nu sunt îndeplinite criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
- Pacienții cu infecție ocultă cu VHB (Ag HBs negativ, AcHBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST. Dacă se constată creșterea transaminazelor, se va repeta AgHBs și ADN-VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB.

### **COINFECTIA VHC-HIV**

- Criterii de includere în tratament: sunt identice cu cele din monoinfecția cu VHC;
- Dacă CD4 > 200/mm<sup>3</sup>: terapie interferon pegylat α2a/ α2b+ ribavirină 48 de săptămâni;
- Dacă CD4 <200/mm<sup>3</sup>: consult medic specialist boli infecțioase pentru aplicarea terapiei în vederea creșterii CD4 la mai mult de 200 cell/mm<sup>3</sup>, ulterior inițierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat α2a/ α2b+ ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni.

### **HEPATITA RECURENTĂ C POSTTRANSPLANT HEPATIC**

. Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcție de comportamentul hematologic, al funcției renale, viremiei și răspunsului histologic se stabilesc în Centrele specializate acreditate. În cazuri particulare și cu documentația corespunzătoare, durata tratamentului poate depăși 72 de săptămâni.

#### **Bibliografie**

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016),
2. Hepatitis C - WHO | World Health Organization, Jul 2020
3. Miriam J Alter Epidemiology of hepatitis C virus infection World J Gastroenterol. 2007 May 7; 13(17): 2436–2441. Published online 2007 May 7.
4. Pacurar D, Hepatitele cronice virale în Tratat de Pediatrie Iordachescu F, Georgescu A, Miron I, Marginean O, Ed ALL, 2019; 993-1011
5. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, et al Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition JPGN Volume 66, Number 3, March 2018: 505-515
6. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;61:S45–57.
7. Hepatitis CDC. C virus infection among adolescents and young adults: Massachusetts, 2002–2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60: 537–41.
8. Bortolotti F, Verucchi G, Camma` C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology 2008;134:1900–7
9. Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;68:117–21.

10. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C trial. *Hepatology* 2008;47:836–43
11. Gonzalez-Peralta RP, Langham MR, Andres JM, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:630–5.
12. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, et al *JPGN* Volume 54, Number 6, June 2012 *Pediatric Hepatitis C Infection*
13. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2021 AASLD and IDSA v2021.1
14. Hepatitis B or C Infections | Breastfeeding | CDC, mar 2020
15. Protocolul Terapeutic in Hepatită Cronică Si Ciroză Hepatică Compensata Cu Virus VHC (Lb02b) *Monitorul Oficial Al României, Partea I, Nr. 386 bis/10.VI.2010*
16. Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (J05AP): DCI Hepatită cronică și Ciroză hepatică compensată cu VHC, cu medicamente cu acțiune antivirală directă (interferon-free) *Ministerul Sănătății CNAS Monitorul Oficial nr. 80 bis 4 februarie 2020*
17. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_ro.pdf) EMA/162449/2019